



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Audition – Inscription – IMCIVREE 10 mg/ml (setmélanotide) (CT-20967) -
RYTHM PHARMACEUTICALS INC**

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport à part celui de Monsieur Cochat.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Mesdames, Messieurs du laboratoire RYTHM PHARMACEUTICALS, vous nous rejoignez pour que nous évaluions, une nouvelle fois, le dossier IMCIVREE, à la suite de votre demande d'audition et de notre première évaluation. C'est notre cheffe de projet qui va rappeler les éléments du dossier. Puis, vous aurez exactement un quart d'heure de présentation. Ensuite, nous aurons, si c'est nécessaire, dix minutes de questions après cette présentation.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez recevoir le laboratoire pour l'audition de la spécialité IMCIVREE à base de setmélanotide. Pour rappel, la setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur MC4. Cette spécialité est indiquée dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet Biedl ou à la perte de la fonction biallélique de pro opiomélanocortine, dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine génétiquement confirmés, chez des adultes et chez les enfants âgés de deux ans et plus.

C'était cette extension d'indication pédiatrique chez les enfants de deux ans et plus qui faisait l'objet de cet examen précédent. Vous aviez examiné ce dossier en mars dernier. Vous aviez, précédemment, évalué ce médicament chez les patients âgés de six ans et plus. Lors de votre avis du 26 mars dernier, vous aviez octroyé, à cette spécialité, un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV, compte tenu de l'efficacité suggérée de la setmélanotide sur la perte de poids, reposant sur les résultats de l'étude RM-493013 non comparative, qui portait sur 12 patients âgés de deux à moins de six ans. Après 12 semaines de traitement, 83,3 % des patients ont obtenu une réduction supérieure à 0,2 du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion. Et la variation moyenne d'IMC avait été de -18,4 %. Compte tenu également de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids dans ces maladies de morbidité importante, de l'absence de données robustes sur le score de la faim et sur la modification du comportement alimentaire des enfants. De l'absence de données cliniques suggérant une efficacité sur les atteintes d'organes dans le syndrome de Bardet Biedl, qui est une maladie multisystémique, de l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans ces maladies, tant pour les patients que pour les aidants. Compte tenu également du profil de tolérance de la setmélanotide, cohérent avec celui déjà connu chez les patients âgés de six ans et plus, caractérisés par des événements indésirables les plus fréquents, types de troubles d'hyperpigmentation, réactions au site d'injection et les patients traités par IMCIVREE devant faire l'objet d'un suivi régulier. Compte tenu également du besoin médical non couvert dans ces pathologies, tant pour les déficits en POMC, comprenant les déficits en PCSK1, en LEPR, que le syndrome de Bardet Biedl.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, vous aviez estimé que, malgré les données limitées, issues d'une étude non comparative portant sur un faible nombre de patients dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE,

comme chez les patients âgés de six ans et plus, est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim, lorsqu'ils sont associés au syndrome de Bardet Biedl ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine, comprenant le déficit en PCSK1, le déficit en récepteur de la leptine génétiquement confirmé chez les enfants âgés entre deux et moins de six ans.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Je vais passer l'introduction puisque le résumé a été très bien fait. Je suis Laure Druetta, la directrice générale adjointe pour Rythm France et je suis accompagnée du professeur Marc Nicolino, qui va se présenter dans quelques secondes. Comme vous l'avez dit, aujourd'hui, nous sommes ici pour l'indication pédiatrique et, pour rappel, nous avons obtenu une AMM européenne le 26 juillet dernier.

M. NICOLINO, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Je suis Marc Nicolino, je suis pédiatre endocrinologue. Je gère le service d'endocrinologie, diabète métabolisme pédiatrique du CHU de Lyon. En conséquence, je suis très impliqué dans la prise en charge de l'obésité. L'obésité commune dans le cadre du centre de référence qu'on appelle CIO, qui englobe toutes les formes d'obésité, pas uniquement génétiques, à la fois, avec un secteur d'enfants, un secteur d'adultes, et, plus particulièrement, en pédiatrie. Dans mon service, je coordonne le centre de référence maladie rare, qui s'appelle PRADOX, qui est un centre qui se concentre sur les formes rares d'obésité avec troubles du comportement alimentaire. Le syndrome Prader-Willi, en particulier, parce que c'est la forme syndromique la plus fréquente. Mais, également, les obésités dont il est question aujourd'hui, génétiques, monogéniques ou syndromiques, le syndrome Bardet Biedl.

Je souligne que j'ai des liens d'intérêts. Avec le laboratoire RYTHM, parce que j'utilise, dans le cadre de l'AMM, la molécule setmélanotide pour des patients avec des atteintes bialléliques des gènes en question ou dans l'indication syndrome de Bardet Biedl. Je suis aussi impliqué dans d'autres essais cliniques dans le cadre de l'obésité sévère, avec, notamment, le développement des nouvelles molécules doubles agonistes, en particulier, qui font beaucoup parler d'elles en général, mais qui, je le souligne, n'ont pas, pour l'instant, d'indication dans les obésités génétiques.

Dans le cadre du syndrome Bardet Biedl, en particulier, dont il est question aujourd'hui, j'ai aussi des liens avec l'Association nationale des patients et des familles associées au syndrome de Bardet Biedl. Et j'estime que mon rôle, aujourd'hui, est d'éclairer les membres de la Commission sur la sévérité clinique de la pathologie, en suivant ces patients, en les traitant parfois. Et de voir et de souligner, pour les pédiatres, l'indication de (inaudible 00 :50 :31 – 4) dans l'avenir, si possible, cette molécule, plus tôt que l'âge de six ans. Mon rôle n'est pas de détailler le degré de significativité des différents résultats. Cette étude ayant été, d'ailleurs, expertisée auparavant par un autre collègue.

Cette diapositive montre, en quelque sorte, l'urgence thérapeutique. Nous sommes en pédiatrie. Je vous montre volontairement le cas d'un patient dont nous avons publié

l'observation. Il est âgé uniquement de 17 mois. Il a une obésité très sévère. Il est atteint d'une mutation biallélique du gène du récepteur de la leptine, qui fait l'objet de l'indication dont on parle aujourd'hui. Il a déjà toutes les complications. Donc, une morbidité extrêmement sévère dès 17 mois, au niveau hépatique, au niveau des apnées du sommeil, au niveau du métabolisme. Et on le voit un peu plus tard, à l'âge de deux ans et quatre mois, quelques semaines avant son décès, puisque ce patient, malgré un appareillage nocturne pour la ventilation, fera très probablement un arrêt cardiaque durant son sommeil, en relation avec cette obésité morbide, qui avait déjà une expression en termes de complication. Mais cette morbidité peut aller parfois jusqu'à la survenue de décès à l'âge précoce, bien avant l'âge de six ans. Et c'est pour cela que j'emploie le terme un peu excessif d'urgence thérapeutique.

Et j'en profite aussi pour parler de son IMC. Cela est très important, on va peut-être en parler plus tard. L'IMC chez l'enfant ne sert pas à grand-chose en tant que chiffre. On parle de déviation standard par rapport aux valeurs normales. Vous voyez qu'ici, le surpoids s'arrête au chiffre 30 et c'est pour cela que, chez l'adulte, on a dans l'esprit que l'on parle d'obésité quand l'IMC est supérieur à 30. Mais si l'on regarde ce patient, son IMC à 30, il l'avait déjà à un an. Et il y a un an, il était super-obèse. Tout cela pour dire que si l'on stabilise, avec le temps, un chiffre d'IMC, on obtient une (inaudible 00:52:32 – 4) d'obésité. Donc, le but de toute approche pharmacologique, en particulier, n'est pas forcément d'obtenir des diminutions drastiques du chiffre d'IMC ou du z-score. Bien évidemment, on souhaite les obtenir, mais la stabilisation de ces chiffres-là suffit déjà à normaliser le surpoids et éventuellement prévenir les complications.

Pourquoi ces patients sont dans des états de complication d'obésité extrêmement sévère ? Deux mots sur les symptômes. Il n'y a pas que l'obésité que vous voyez documentée sur la gauche avec la courbe de poids, mais cette obésité est très particulière, avec un degré de sévérité comparable, ce que j'appelle l'obésité commune qui peut toucher tout un chacun. On peut avoir des IMC très élevés. Mais, dans l'obésité commune par rapport à l'obésité génétique dont on parle aujourd'hui, l'obésité génétique se distingue avec des troubles très particuliers du comportement. Des obsessions, des compulsions alimentaires, et chez l'enfant, surtout le jeune enfant, incompatibles, à mon sens, avec une vie normale, sur le plan du neurodéveloppement. Il y a une obsession pour l'alimentation qui gêne les apprentissages, qui gêne la socialisation de l'enfant, qui empêche son développement psychomoteur. La recherche de l'alimentation se fait 24 heures sur 24, y compris la nuit, avec, en conséquence, un fardeau très important pour la famille, ce qui n'est pas du tout négligeable. C'est donc ce que l'on cherche à corriger aussi, en plus, évidemment, de la corpulence qui, si elle évolue, arrive vers les complications, voire le décès.

Vous voyez ce qui est important sur ces schémas, qui montrent une forme biallélique d'une mutation du gène POMC, dont il est question, entre autres ici, on voit que ce patient n'a aucun historique, il n'a jamais été traité. Son poids atteint 160 kilos chez un jeune adulte. Par contre, ces symptômes, qui sont documentés uniquement sur la courbe de poids, n'apparaissent pas en fin d'enfance, à l'adolescence ou à l'adulte. Ils apparaissent dès l'âge de deux ans. Et donc, pour les cliniciens, il y a un certain rationnel à proposer un traitement, non pas à partir de l'âge de six ans, où déjà l'obésité est fortement installée. Il est très difficile de faire régresser

une obésité quand elle est ancienne. Et les troubles psychologiques, on va dire, neurologiques, psychiatriques parfois, avec des traits autistiques qui sont décompensés, sont déjà aussi installés.

L'indication précoce d'une intervention pharmacologique, qui ne peut relever que de la molécule aujourd'hui, il n'y a que le setmélanotide qui cible le processus génétique et biologique de ces obésités dont on parle, il est possible en 2025. Ce n'était pas vraiment le cas il y a dix ans. Parce que l'on sait, aujourd'hui, diagnostiquer ces patients en effet à l'âge de deux ans. Ce n'était pas le cas il y a quelques années, puisque les progrès de la biologie moléculaire ont fait que, d'abord, on a identifié les gènes. Ensuite, je l'ai connu, quand on évoquait ce genre d'obésité il y a à peine une dizaine d'années, on était obligé d'envoyer l'ADN à des laboratoires, y compris à l'étranger. Donc, aujourd'hui, en France, c'est un point très important, nos collègues généticiens se sont organisés, comme pour beaucoup de maladies rares, dès lors qu'il y a un traitement pharmacologique, les cliniciens veulent faire un diagnostic précoce. Et donc, on s'aide des laboratoires pour avoir des mises en place de nouveaux panels de gènes, et c'est le cas aujourd'hui, Paris, Bordeaux, Lyon, mettent à disposition des cliniciens un diagnostic relativement rapide sur le plan moléculaire, qui permet éventuellement de poser l'indication sur la base d'un diagnostic génétique précis. C'est une innovation récente qui fait que l'on peut diagnostiquer tôt. On ne peut pas prendre en charge de façon pharmacologique aussitôt, donc la question est soulevée de savoir si l'on peut rabaisser l'âge de début du traitement.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Pour répondre à ces besoins d'urgence de prise en charge, nous avons développé une étude clinique unique et dédiée à la toute petite enfance et dont les choix méthodologiques étaient cohérents avec la rareté de la maladie et la population pédiatrique cible. Il n'était pas éthiquement possible de traiter ces jeunes enfants par placebo, puisque nous avons déjà établi le bénéfice clinique par setmélanotide pour les enfants âgés de six ans et plus. L'étude était à simple bras pendant une année, avec la comparaison des résultats avec les données à l'inclusion.

Les autorités réglementaires nous avaient demandé d'inclure au moins un patient par cohorte, donc trois patients au total. Et nous avons inclus douze patients. Donc, nous avons largement répondu à la demande des autorités. Et, pour rappel, la population cible retenue par la Commission de la transparence est de 16 patients. Du fait de ce très faible nombre, il n'y avait pas de rapport statistique inclus dans le protocole de l'étude.

Deux critères principaux d'efficacité ont été évalués. Le pourcentage de répondeurs à 52 semaines, évalué par une diminution de l'IMC Z-score, qui est le standard, comme vous l'a dit le professeur Nicolino, pour évaluer l'obésité chez les enfants en pleine croissance, dont la corpulence, poids et taille évoluent avec l'âge. La différence minimale cliniquement pertinente de cette IMC Z-score est de 0,2 déviation standard ou 0,2 point.

Un deuxième critère principal a été rajouté en cours d'étude. En effet, la FDA nous a demandé d'intégrer une analyse conjointe de l'IMC à 52 semaines.

M. NICOLINO, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Je reprends la main pour faire des commentaires de clinicien et non pas pour discuter de l'analyse statistique de l'étude. Ces résultats ont déjà été montrés dans la première audition. Globalement, on note une efficacité qui, à mon sens, est obtenue de façon claire à trois niveaux. Certes, dans le cadre des objectifs primaires, on a une diminution, un contrôle de l'IMC, une baisse de l'IMC. 83 % des patients répondent, avec une diminution significative du score d'IMC à -3,4. Mais, comme on l'a dit, cela est très important quand on veut éviter les complications physiques, voire des décès. C'est l'un des éléments des résultats.

Les deuxièmes éléments sont rapportés par l'évaluation de score. Certes, c'est un déclaratif, mais, d'expérience, il y a d'autres moyens pour évaluer les sensations de faim et les comportements alimentaires et le fardeau et la qualité de vie concernant l'entourage. Donc, c'est très important. Et, clairement, de la part du clinicien qui prend en charge ces patients et de la part des familles, c'est le retour que l'on a de la part des parents, le résultat obtenu, à la fois sur la réduction de la sensation de faim et la réduction du fameux burden, le fardeau lié à la maladie sur l'entourage, pèse aussi lourd dans l'intérêt que les familles trouvent à la prise en charge thérapeutique. Donc, la baisse de la corpulence est importante sur le plan clinique, sur le plan de la prévention des complications. Mais pourquoi est-il très important d'obtenir deux autres résultats sur la sensation de faim, sur les comportements compulsifs obsessionnels et évidemment, en conséquence, diminuer le fardeau de la famille ? Parce que cela améliore, clairement, la qualité de vie du patient et de la famille. C'est-à-dire que l'on a la possibilité, c'est assez logique, on active les centres hypothalamiques qui sont désactivés en l'absence de la molécule MSH, on réactive les sensations de satiété, on diminue les sensations de faim. Et cela permet de corriger progressivement les troubles majeurs du comportement avec l'amélioration chez l'enfant, non seulement de sa vie sociale, mais aussi de sa vie scolaire et de sa vie familiale. Il y a donc une amélioration, à mon sens, à trois niveaux qui me paraît considérable. En tout cas, c'est le retour que l'on a globalement des patients. J'insiste sur le fait que l'objectif primaire ne concerne que l'IMC. Et que des objectifs secondaires qui sont atteints paraissent, à mon sens, aussi importants.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Pour revenir sur la différence entre la réduction de l'IMC Z-score entre la population immunogénique et la population avec Bardet Biedl, la différence est très importante entre ces deux cohortes. Mais si l'on regarde la population avec le syndrome de Bardet Biedl, on voit quand même que le résultat obtenu correspond à 6,5 fois la différence minimale cliniquement pertinente. Et cette différence est traduite de façon équivalente en termes de réduction du fardeau de la maladie sur le patient et les aidants.

En conclusion, nous avons adapté un développement clinique à la rareté de la pathologie et au profil de ces patients de deux à moins de six ans. La quantité d'effets était pertinente à 52 semaines, avec un profil de tolérance rassurant, puisqu'il n'y a pas eu de nouveaux signaux de sécurité et un impact majeur sur la qualité de vie. Donc, le besoin médical est important et non couvert dans le contexte de ces maladies rares, graves et la nécessité d'une prise en charge de ces obésités ultra complexes. Nous vous remercions pour votre attention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre présentation et d'avoir tenu dans les temps. Sylvie Chevret ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais rappeler que l'on a, effectivement, considéré qu'il y avait une amélioration du service médical rendu. En vous écoutant, j'ai l'impression que l'on ne l'a pas reconnue. Je voulais vérifier que j'avais bien entendu. Vous avez fait une présentation comme si ce médicament n'était pas disponible. Mais notre vote contredit cette impression, me semble-t-il.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- L'objet de cette audition était de reconnaître cette pertinence des résultats et cette quantité d'effets. Et c'est pour cela que m'on demandait une ASMR III pour cette population ultra petite, qui ne changera pas grand-chose pour la suite. On a eu l'impression qu'il y avait des critiques sévères sur la méthodologie. Évidemment, elle est simple bras. La population est ultra rare, comme on l'a précisé. On a douze patients, mais la population cible étant de 16, c'est pour cela qu'il n'y a pas eu d'analyse statistique. Mais la traduction clinique étant forte, c'était pour renforcer cette quantité d'effets.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous n'êtes pas revenus sur le fait que la quantité d'effets était plus faible chez les BBS que chez les déficients en POMC.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- C'est ce que j'ai voulu expliquer. Cette différence d'efficacité est liée à la mutation génétique qui n'est pas au même niveau. Mais si l'on n'avait pas eu la population monogénique et que l'on avait regardé uniquement les patients avec syndrome de Bardet Biedl, on aurait vu quand même un effet de 6,5 fois la différence minimale cliniquement pertinente. Et, en termes de traduction clinique, je vais peut-être repasser la parole au Professeur Nicolino qui a l'expérience.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais c'est une hypothèse, Madame. Ce n'est pas ce que montrent les données. Par ailleurs, je rappelle qu'il y a un ou deux enfants qui n'étaient pas évalués à S52. Donc, les résultats peuvent aussi être critiqués sur ce plan-là.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Il y a dix enfants sur douze qui ont répondu, 83 %. En réalité, un enfant a quitté l'étude pour perdu de vue à sept semaines et un autre enfant n'a pas répondu de 0,2 point. En réalité, cet enfant avait répondu, mais la dose a été diminuée parce qu'il a eu des effets indésirables. Et, aujourd'hui, dans l'étude d'extension, on voit que cet enfant répond à 18 mois, à 0,8 de diminution de Z-score. Donc, on a onze enfants sur douze, puisqu'un a quitté l'étude avant la fin, qui ont répondu à douze mois et cet enfant qui n'avait pas répondu pour diminution de dose a finalement répondu.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie, mais je pense que l'on avait pris en compte ces éléments dans notre vote.

M. NICOLINO, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Je veux bien ajouter un complément d'information. La question du Bardet Biedl me semble importante parce que, d'abord, je voudrais enlever une impression d'hétérogénéité dans la population globale qui sont, d'un

côté, des patients avec une mutation dans un gène très particulier de la voie leptine-mélano-cortine, et un syndrome Bardet Biedl. Les symptômes sont les mêmes, la gravité de l'obésité est la même. Mais la génétique, la maladie n'a pas du tout la même étiologie moléculaire. Donc, on peut se dire pourquoi ont-ils rajouté cela dans le basket ? Le point important, qui n'est pas évoqué parce que c'est un peu hors sujet, le syndrome de Bardet Biedl, et pourquoi pas le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Bardet Biedl est une ciliopathie. La ciliopathie est une maladie du cil. Et en conséquence de cette pathologie du cil, et uniquement dans le syndrome de Bardet Biedl avec l'obésité, vous avez une anomalie de la migration de certaines molécules, en particulier, les neurones POMC sont ciliés, en particulier le récepteur de la leptine migre à la membrane de la cellule grâce à des cils et c'est parce qu'il y a un déficit du cil cellulaire qu'il va y avoir un phénotype qui est tout à fait superposable aux autres formes d'atteinte monogénique.

Certes, évidemment, la génétique n'est pas uniquement un rapport avec ces anomalies des gènes qui expliquent le rationnel de l'utilisation de ce mélanocyte, parce que c'est une génétique très complexe, Bardet Biedl, il y a d'autres effets. Et donc, selon moi, cela explique la différence d'efficacité attendue. Ce n'est pas un effet lié à l'étude qui montre une efficacité. C'est que l'hétérogénéité existe, elle se comprend par ce que je viens de dire, parce qu'il y a vraiment du fait de la ciliopathie, des anomalies du récepteur de la leptine de la POMC en particulier dans le Bardet Biedl. Donc, finalement, c'est à peu près le même genre de cible génétique à corriger. Donc, cela explique la différence sur le plan physiopathologique, en tout cas. Et, sur le plan clinique, dans la vie réelle, le Bardet Biedl, c'est rare, mais c'est plus fréquent que les autres obésités en question. Et donc, dans la vie réelle, à partir de l'âge de six ans, parce qu'aujourd'hui, on a l'AMM à partir de l'âge de six ans, on « traite plus » le syndrome de Bardet Biedl. Et c'est pour dire que les résultats de la vie réelle, qui ne concerne pas cette étude, sur les patients depuis six ans, sont vraiment superposables, là aussi, avec un retour en termes de changement complet du comportement, de l'amélioration de la vie sociale, scolaire et familiale.

Je vous fais ce retour-là, parce qu'il est vrai que l'on a, parfois, des questions des familles et des médecins qui sont les mêmes. Pourquoi attendre six ans quand ce trouble et cette obésité se développent ? Le diagnostic est fait. On essaie d'avancer. Évidemment, pour le patient qui a un risque de décès, il y a toujours la possibilité de demander un traitement compassionnel, s'il y a une situation dramatique. Sinon, les patients sont traités à partir de l'âge de six ans, y compris avec un syndrome de Bardet Biedl, qui est une bonne cible thérapeutique pour ce médicament, pour les raisons que je viens d'expliquer. Voilà ce que je voulais rappeler et je ne rentrerai pas dans les détails, évidemment, de ce qui a été commenté sur le plan du seuil de significativité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Mais, Monsieur Nicolino, c'est effectivement ce que nous avons reconnu, puisque nous l'avons évalué avec les enfants qui ont plus de six ans. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - J'ai une question pour le Professeur Nicolino. On a bien compris le rationnel de traiter tôt dans ce type de pathologies, ce qui a été souligné et

reconnu par notre évaluation. Mais j'ai une question sur la tolérance et, notamment, sur la stimulation mélanocytaire et le fait qu'elle débute tôt dans la vie, si l'on commence à traiter très tôt. Je voulais savoir si, dans votre expérience, il y avait des incidences spécifiques, notamment en ayant un peu de recul sur les premiers patients traités. Notamment en termes d'affichage, ce qui est important pour les enfants dans leur vie sociale. Mais, également, bien entendu, en termes de risque de développement de pathologies, notamment de mélanome, bien sûr.

M. NICOLINO, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Tout à fait. C'est donc le problème de safety que vous soulevez. Je commence par la fin. Certes, il y a un risque potentiel de développer des mélanomes chez des sujets prédisposés. Donc, il y a une surveillance dermatologique qui s'impose si le patient présente des (*inaudible 01:54 - 4*). C'est systématique, à ma connaissance, en tout cas, dans les cohortes traitées. Dans la vie réelle, il n'y a pas eu de cas de déclaration de processus malin.

Deuxième point, la tolérance se situe à deux niveaux. Vous avez parlé de la pigmentation de la peau, qui est, parfois, mal supportée par l'individu ou par sa famille. Mais dans le cas de l'AMM, je n'ai pas observé d'arrêt du traitement de la part de l'intéressé ou de sa famille de ce fait. C'est-à-dire que c'est relativement bien accepté. Il y a parfois eu des patients qui ont voulu faire une fenêtre thérapeutique et, en effet, on note une régression de la pigmentation de la peau. Mais, en réalité, cet arrêt thérapeutique a été transitoire parce que le patient a trouvé, évidemment, que les troubles recommencent et il a souhaité reprendre son traitement.

Parmi les trois effets secondaires que vous soulignez, il y en a un qui est plus fréquent, qui sont les troubles digestifs. Lesquels troubles digestifs ont amené, de mon expérience, l'arrêt du fréquent, alors que nous trouvons cela un peu dommage parce que ces troubles digestifs sont presque systématiquement observés. Mais, soit en baissant les doses, soit de façon prolongée, un suivi prolongé des indications sur le plan diététique, ce ne sont pas des effets définitifs sur le plan gastro-intestinal. Ce sont des effets secondaires qui peuvent se résoudre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.

M^{me} DROEYER, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Simplement, pour ajouter un point scientifique. Comme c'est ultra rare, il est très difficile de montrer un effet, mais, au niveau scientifique, les dermatologues se sont penchés sur la question et ont montré qu'une stimulation du MC1R, du récepteur MC1, protège plutôt du mélanome que cela ne le déclencherait. Il existe d'autres traitements qui stimulent le MC1-R, tous ne sont pas disponibles en France, mais nous avons le cas aux États-Unis, pour bronzer, très simplement, et il n'y a aucun cas de mélanome rapporté. Et il y a une étude, en ce moment, avec les dermatologues qui regardent systématiquement, et on irait plutôt sur un effet protecteur, en réalité. Mais l'hyperpigmentation existe en effet indésirable.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Un souci dans cette indication, c'est que le traitement et la stimulation débutent très tôt dans la vie, on le débute à deux ans, et les effets sont peut-être différents chez des patients pris en charge plus tard.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- OK. Merci de vous déconnecter. On a écouté vos arguments. Et donc, on va y réfléchir et revoter sur les propositions que vous faites. Merci, bonne journée.

M^{me} DRUETTA, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Merci. Au revoir.

M. NICOLINO, pour RYTHM PHARMACEUTICALS INC.- Bonne journée à tous.

(Madame Druetta et Monsieur Nicolino quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Comme le disait Sylvie, on a l'impression que l'on n'a pas pris en compte l'évaluation et comme si l'on avait donné un SMRI. En réalité, on a tout à fait également pris en compte des limites méthodologiques. Effectivement, ce qui avait été soulevé, les problèmes d'absence de démonstration claire de diminution du comportement alimentaire de la qualité de vie. Et, par conséquent, on avait décidé d'aligner sur les enfants qui ont plus de six ans. Il nous semblait tout à fait clair qu'il n'y avait pas de raison de modifier l'ASMR et, donc, d'aligner et de maintenir notre évaluation. Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De plus, on l'avait aligné sur les plus de six ans, alors que, pour les plus de six ans, on avait plus d'enfants.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, plus de données, plus d'enfants et plus d'éléments sur les modifications du comportement de l'enfant, etc.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai trouvé l'argumentaire étrange. À les entendre, on avait l'impression que le médicament avait eu un SMRI. Je suis d'accord avec toi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est vrai. Voilà ce qui est un peu curieux. Très bien. Avez-vous des commentaires complémentaires ? Sans quoi, l'on vote maintien ou pas maintien ? Très bien, on vote maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Rebonjour à tous.

(Monsieur Cochat revient et reprend la présidence de séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, on a maintenu notre vote, pour te donner l'information, à l'unanimité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Très bien. Merci à vous.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire